

氏名	石 川 彰 彦
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	学 術
学位授与番号	博 甲 第 1269 号
学位授与の日付	平成 6 年 3 月 25 日
学位授与の要件	自然科学研究科システム科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Exploration and Applications of Asymmetric Synthesis Directed toward Chiral Molecules Bearing Nitrogen Functionality (窒素官能基を含むキラル分子の不斉合成法の開発と応用)
論文審査委員	教授 森分 俊夫    教授 鳥居 滋    教授 宇根山健治 教授 宇高 正徳    教授 原山 尚

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

立体中心を有する生物活性物質や医薬品には、一方の鏡像体しか有効でないものが数多く存在し、他方の鏡像体は予想不可能な生物活性を示す場合もある。従って、そのような化合物の開発においては、純粋な鏡像体の効率的な合成法が要求させる。こういった背景から、高立体選択性を実現する新しい反応や方法論の開発の重要性が増々大きくなっている。

筆者は特に窒素官能基を含む生理活性物質、例えば  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$  アミノ酸、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質、アミノポリオール、及びオキセタノシン類縁体に着目し、これらを標的化合物としつつ、かつ基礎的な不斉合成法の開発を行った。筆者は天然由来の入手容易な不斉源を出発物質として、これに新しい窒素官能基導入法やジアステレス面区別の新手法を合理的に適用することによって、上記の物質及びそれらの前駆体となるキラル分子の高立体選択的合成法を確立した。またそれらの合成研究の過程において、反応論的に重要な知見をいくつか得ることに成功した。これらの結果は、含窒素生物活性物質の効果的な合成法の開発と共に、有機化学的手法を用いた生物活性物質の活性発現機構の定式化へのアプローチに資するものと考ええる。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、有機化学の反応論と構造論に基づいた応用設計と分子設計に取組み、有機化学の分野で未解決の幾つかの問題の解決と新規なジアステレオ面識別の方法を進展させ、基礎的な研究として有意義な成果を収めたものと判断される。具体的には、天然由来の入手容易なキラル分子を出発として、これに新しいアジド反応剤を用いた官能基導入法およびジアステレオ面区別の新手法を合理的に適用し、光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸、 $\beta$ -ラクタム化合物、アミノポリオール、およびシクロブチルアミンの有用な効率の合成法を確立している。その内容は以下の5点に要約される。

第1に、神経伝達物質として重要な光学活性 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸の一般的合成法に取組み、光学活性 $\alpha$ 、 $\beta$ -エポキシエステルの $\alpha$ -位を選択的に攻撃する新しいアジド求核反応剤を見出すことによってその目的を達成している。

第2に、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質の中で最も開発の遅れている1, 2-置換カルバセフェム系化合物の不斉合成法の開発に取組み、スタウディンガー反応に供する合理的なキラルイミンの分子設計と、それを用いたアジドケテンの[2+2]環化付加反応のはぼ完全なジアステレオ選択性(>99%de)の実現に成功した。この結果得られた $\beta$ -ラクタム中間体を更にビシクロ[4.2.0]系ビスラクタム化合物に変換し、これに対する炭素求核反応剤の高化学選択的カルボニル付加反応を見出すことによって、1, 2, 3-トリ置換カルバセフェム系化合物の新規合成法の開発に成功している。

第3に、崇高い保護基を導入した隣接ジオール構造単位は鎮状化合物の立体配座を制御する新しい方法論を提供する。その配座解析に励起子キラリティー法を用いて取組み予測されていた立体配座に関する物理的証拠を得ることに成功している。

第4に、従来絶対構造の構築に関する方法論の開発が遅れているニトロソとオレフィンの環化付加反応に取組み、ニトロソ側及びオレフィン側それぞれのジアステレオ面を完全に区別可能な分子設計に成功している。

第5に、上記第4の結果に基づいてアルケニルニトロソの分子内環化付加反応の分子設計を行い、これまでに例のないビシクロ[3.2.0]型環化付加反応を見出した。この結果はキラルシクロブチルアミンの不斉合成法の確立を意味し、加えて反応が協奏的に起こっていることを強く支持する事実も見出し、機構に関する論争を大きく進展させた。

これらの結果は権威ある外国雑誌に8編の論文(2編は印刷中、1編投稿中)として公表あるいは公表の準備がなされている。以上のように、石川彰彦氏の研究は多く科学的成果と示唆に富んだものであり、博士(学術)としての学位に値するものと判断した。